

Annerledestenkeren

Bak kreftmedisinen Xofigo og milliardsuksessen Algeta står to norske forskere.

– Dette blir, meg bekjent, den første prospektive kreftstudien i Nepal noensinne!

Det er bare noen få dager siden Øyvind Bruland kom hjem fra et av sine besøk til det store kreftsenteret vest for Katmandu. Ved senteret behandles blant andre pasienter med Ewings sarkom, en sjelden form for beinkreft som særlig rammer yngre mennesker.

Sarkomer, det vil si svulster i bein- og bindevev, har vært Brulands fagområde siden han ble spesialist i onkologi.

– Sykehuset i Nepal har relativt moderne avdelinger for stråleterapi og gir også kjemoterapi, men de mangler en ortopedisk avdeling der man kan fjerne primærsvulsten ved sarkom uten å amputere.

I den vestlige verden, derimot, er avanserte ekstremitetsbevarende operasjoner en del av det faste behandlingsprogrammet ved Ewings sarkom. Målet med studien i Nepal er å finne ut om kun lokal strålebehandling i kombinasjon med effektiv kjemoterapi kan gi like gode utsikter til helbredelse – uten de senskadene og funksjonstapet man ser etter tumorkirurgi.

– Klinisk sett er det vårt inntrykk at det er slik. Men siden avansert tumorkirurgi ved Ewings sarkom allerede er etablert som standardbehandling, er det ikke mulig å gjøre prospektive studier av dette i Vesten.

Pasientene vil bli fulgt opp systematisk over flere år takket være økonomisk bistand fra Radiumhospitalets legater, som også finansierer en klinisk ph.d.-stilling knyttet til prosjektet.

– Tre år har det tatt å få studien på plass. Vi hadde aldri klart det uten Manohar Pradhan.

Pradhan, selv fra Nepal, er lege og postdoktor ved Radiumhospitalet. Takket være hans iherdige innsats har språklige, kulturelle og byråkratiske barrierer latt seg fjerne.

– Det handler om å samarbeide med de rette menneskene?

– Det stemmer. Manohar har mange av de egenskapene jeg mangler.

Bruland er kreativ, nysgjerrig og ser muligheter der andre ikke gjør det, forteller kollegene. – Men prosjektstyring er ikke min sterke side.

Like fullt står den dyktige forskeren bak en rekke innovasjoner. Selskapet Algeta, som i vår ble solgt til Bayer for 17,6 milliarder, er en av dem. Dette er en av de største norske suksessene innen farmasøytisk forskning og utvikling i nyere tid, mener Universitetet i Oslo, som ga Bruland og kompanjongen Roy Hartvig Larsen innovasjonsprisen 2014.

– Gode samarbeidspartnere er grunnen til at jeg har lyktes. Og så har jeg gått mot strømmen.

Det siste er nesten en forutsetning for kreative gjennombrudd, mener Bruland. – Ta Sidney Farber, som fant effektiv behandling for leukemi hos barn i slutten av 1940-årene, eller Umberto Veronesi, som etablerte brystbevarende kirurgi og prinsippet om vaktpostlymfeknute ved brystkreft. Disse geniale forskerne,

«Forskningsrådet burde bevilge mindre til programforskning og gi mer i fri prosjektstøtte til små og kreative motstrømsgrupper»

som sto bak store nyvinninger og paradigmeskifter i onkologien, kjempet ensomme kamper mot «the mainstream» før det viste seg at de hadde rett. Eksemplene er mange på at det har vært slik innenfor andre fag også.

Derfor er professoren kritisk til programforskning. – Forskningsrådet burde bevilge mindre til programforskning og gi mer i fri prosjektstøtte til små og kreative motstrømsgrupper.

Serendipity

Kreftmedisinen Xofigo er et beinsøkende radioaktivt stoff som etter intravenøs injeksjon oppkonsentreres i skjelettmetastaser og avgir stråling akkurat der kreftcellene vokser.

– Xofigo er et eksempel på at innovasjon ofte handler om å se hva andre har sett og forstå hva ingen andre har forstått.

For liknende radioaktive legemidler fantes allerede på markedet da Larsen og Bruland begynte på sitt fellesprosjekt.

– Problemet var bare det at disse isotopene hadde for lang rekkevidde på strålingen. Pasientene opplevde riktignok smertelindring etter en injeksjon med disse medikamentene, men de kunne ikke gis ofte nok til å bremse sykdomsutviklingen eller forbedre overlevelsen, på grunn av alvorlige bivirkninger fra beinmargen, sier han.

– Vår idé gikk ut på å finne en isotop

som var sterk nok til å skade kreftcellene lokalt og svak nok til at den ikke ødela omkringliggende vev. I starten skulle vi koble denne isotopen til et målsøkende prosjektil – et monoklonalt antistoff som selektivt festet seg på overflaten av kreftcellene.

Samarbeidet mellom de to forskerne startet allerede tidlig i 1990-årene da kjernekjemiker Larsen tok doktorgrad på bestråling av kreftsvulster med spesialfremstilte radioaktive antistoffer ved Radiumhospitalets forskningsinstitutt. Disse antistoffene, som hadde vist seg spesifikke for primær beinkreft, hadde Bruland utviklet i sin doktorgrad noen år tidligere. Med et unikt partnerskap – kjemikereks ekspertise på radioaktive isotoper og overlegens ideer til klinisk anvendelse – startet jakten på den perfekte substansen. Isotopen de endte opp med, var radium 223.

– Alpharadin, som nå kalles Xofigo, avgir kraftig alfastråling med kort rekkevidde. Siden radium 223 automatisk tas opp i bein etter intravenøs infusjon, slapp vi å koble isotopen til et antistoff. Det var en fordel, fordi et antistoff er et stort molekyl som ville ha større vanskeligheter med å trenge inn i metastaser. Slik sett handler innovasjon også om serendipity: et element av kvalifisert flaks.

Og igjen, om å finne gode sparringpartnere. – Roy er en doer. Han står på og gir seg aldri.

Xofigo kan gis en gang i måneden, og infusjonen kan gjentas seks ganger med veldig lite bivirkninger. På den måten kan man bygge opp en terapeutisk stråledose. Og i 2011 kom resultatene fra en fase 3-studie som viste at pasienter med prostatakreft og metastaser lever lenger med Xofigo.

Støtten og tilliten fra ledelsen både ved Radiumhospitalet og Kjemisk institutt ved Universitetet i Oslo har vært enormt viktig for at de to har kunnet lykkes, forteller Bruland. Spesielt berømmer han tidligere direktør ved sykehuset, Jan Vincents Johannessen.

– Vi hadde frihet under ansvar, lite byråkrati og gode støttefunksjoner i administrasjonen.

Siktemålet var enkelt. – Det var at Radiumhospitalet hadde vært, var og skulle forbli landets eneste spesialiserte sykehus for kreftbehandling, med et stort eget forskningsinstitutt.

Comprehensive Cancer Center

Med dette bringes samtalen inn på noe av det som ligger Øyvind Bruland aller mest



Foto: NTB scanpix

Øyvind Sverre Bruland

Født 14.12. 1952 i Oslo

- Cand.med. 1979
- Dr.med. 1989
- Spesialist i onkologi 1994
- Professor II ved Universitetet i Tromsø 1999–2002
- Professor II ved Universitetet i Oslo 2002–08
- Professor i klinisk onkologi ved Universitetet i Oslo fra 2008
- Innovasjonsprisen 2014 fra Universitetet i Oslo
- Gründer av selskapene Algeta, som har utviklet kreftmedisinen Xofigo sammen med Roy Hartvig Larsen. De har også etablert selskapene Nordic Nanovector og Oncinvent
- Har veiledet 16 stipendiater og har publisert over 200 vitenskapelige artikler
- Medredaktør lærebok om osteosarkomer
- Medlem av Det Norske Videnskaps-Akademi fra 2008

på hjertet. – Det handler om at jeg fortsatt er med i «revolusjongarden» for å sikre nytt klinikkbygg på Radiumhospitalet.

«En merkevare rives opp med roten,» skrev overlegen i Aftenposten i 2009 da Radiumhospitalet ble slått sammen med Rikshospitalet, Ullevål og Aker sykehus til Oslo universitetssykehus.

– Med realisering av planene for det nye bygget vil vi kunne gjenreise Radiumhospitalet som et av Europas ledende kreftsykehus, da som Comprehensive Cancer Center. Det er fortsatt ikke for sent.

– Hvorfor trenger vi et slikt senter?

– Vi trenger et nasjonalt kompetansesenter som kan ta imot de mest utfordrende kreftpasientene og gi pasienter med sjeldne kreftformer individualisert behandling. Misforstå meg ikke – jeg er veldig for like behandlingsmuligheter i alle deler av landet. Etablert kreftbehandling skal og må sikres til alle norske kreftpasienter.

Det innebærer ikke at alle pasienter skal behandles likt, påpeker overlegen. – Noe haster, noe er rutine, men noen utredninger er meget vanskelige og krever tid. Feil i starten av et behandlingsforløp kan oftest ikke reverseres, for eksempel hvis det er snakk om en fjernet kreftsvulst med utilstrekkelig margin. Den erfarne klinikeren er

derfor skeptisk til tidsgarantier og pakkeløsninger innen onkologien. – I verste fall kan det føre til direkte feilbehandling.

En naturlig konsekvens av at Radiumhospitalet styrkes, er at et nasjonalt senter for protonterapi bør legges dit, mener Bruland. – «Vi trenger bare ett senter for slik høy-spesialisert strålebehandling,» skrev du i Dagens Medisin i vår.

– Ja, og det mener jeg fortsatt.

I praksis er det to sykehus i Norge som konkurrerer om å få protonsenters, Haukeland universitetssykehus og Oslo universitetssykehus. – Men den offisielle helsepolitiske beslutningen er å planlegge for et protonseter i hver helseregion. Dette er absurd og ikke tuftet på klinisk kunnskap, mener Bruland. – Norge er et lite land!

Da en tilsvarende debatt om plasseringen av et protonsenters sto mellom Århus og København, utnevnte danskene en internasjonal ekspertkomité for å vurdere hvilket sted som var best faglig egnet. – Komiteen anbefalte Århus, og slik ble det. Vi burde oppnevne en slik komité i Norge også.

Kjempekronhjorten

Den samfunnskritiske forskeren er bekymret for kreftbehandlingens fremtid ved Oslo universitetssykehus. – Det brukes massevis

av ressurser på å utrede og planlegge «Campus Oslo», som ikke kan bli en realitet før om flere tiår. I mellomtiden detter murpussen ned og avdelinger og fagmiljøer som fungerer godt i dag svekkes. Vi kan ikke la kua dø mens gresset gror!

Det er ikke første gang Bruland snakker om kyr. «Stordriftsfordeler og fellesfjøs kan muligens sikre billigere melk og kjøtt, men kreftpasienter er ikke norsk rødt fe som kan plasseres i båser,» tordnet han i Aftenposten i 2009 i forbindelse med sammenslåingen av de fire store Oslo-sykehusene.

– Ikke minst gjelder det i dag, hvor vi får stadig ny molekylærbiologisk kunnskap som gjør at vi kan skreddersy behandlingen for den enkelte pasient.

Utviklingen av nye medisiner innenfor onkologien skjer i enorm fart. – Flere kreftsykdommer man tidligere døde av, lever svært mange pasienter nå godt med i flere år – så lenge de tar medisiner.

Kreft er i økende grad i ferd med å bli en kronisk sykdom. – De store endringene i faget gjør at det er vanskelig å spå hvilken organisering av kreftbehandlingen befolkningen vil være best tjent med 20–30 år frem i tid, påpeker Bruland.

– Filosofen Peter Wessel Zapffe skrev mye klokt om mangt, og også om kjempekronhjorten i Irland som døde ut under tyngden av sitt eget gevir. Det medisinske fakultet ved Universitetet i Oslo markerte nylig sitt 200-årsjubileum med et spesialnummer av tidsskriftet *Apollon*. Her reiste Bruland spørsmålet om ikke Oslos kjempehjort av et hospital også vil lide samme skjebne.

– Jeg håper jo inderlig ikke det. Men dessverre viser erfaringer fra store fusjoner at de nesten uten unntak er både menneskelig, faglig og økonomisk sett mislykket. Bortsett fra hvis det gjelder å produsere og selge dobbelt så mye gjødsel, da!

Sammen med om lag 130 overlegekolleger ved Radiumhospitalet har onkologen nylig undertegnet et kritisk opprop som ble levert til direktør Bjørn Erikstein ved Oslo universitetssykehus. – Få dager senere kalte direktøren noen av oss inn til et møte. Han var lydhør og takket for innspillet.

Mer enn noen annet ønsker overlege Bruland å være pasientenes advokat. – Min lojalitet ligger i faget og hos pasientene. Alltid! Han innrømmer at han ofte tar det som et personlig nederlag dersom en av hans pasienter ikke responderer på behandling. – Kanskje er det derfor jeg de siste årene bare arbeider drøyt to dager per uke i klinikken og bruker resten av tiden på forskning, stipendiatveiledning og undervisning. Jeg må skjerme meg litt.

Det å komme nær innpå andre menneskers skjebne fungerer også som en drivkraft og et nyttig korrektiv til egne plager og

tungsinn, mener Bruland. – Jeg føler at jeg har en plikt til å stå på og jobbe.

Men av og til må selv Øyvind Bruland lade batteriene. Da drar han gjerne på topptur, jakt eller fisketur – til Jotunheimen eller på trekking i Nepal. Ikke tilfeldig har han redigert boken *Førstehjelp på tur* sammen med samboeren og gode kolleger fra medisinen.

Han og samboeren bor på en husmannsplass sammen med de tre jakthundene Balder, Faun og Maia lengst inne i Sørkedalen. Der har han også låve, fjøs og skogen rundt å boltre seg i. – Skrotnisse, kaller min samboer meg. Men det hun kaller skrot, mener jeg er verdt å ta vare på.

Det kan være antikviteter, gamle maskiner og gammelt utstyr som alltid kan repareres eller brukes til å lage noe nytt. For ikke bare det å skape noe, men å bygge noe med sine egne hender er viktig for den

«Det er veldig viktig at universitetssykehusene støtter opp om dem som driver med innovasjon og kommersialisering»

nasjonalromantiske entreprenøren. 20 år gammel investerte han i en tomt ved Eidsbugarden i Jotunheimen. Opp gjennom årene har han møysommelig bygd opp et helt tun av gamle tømmerhus og restaurert en opprinnelig årestue fra 1600-tallet. Blåhaugen heter stedet. Navnet er hentet fra Arne Garborgs *Haugtussa*.

– Gråsteinsmurene har gitt god mosjon.

«Han er en sånn *Markens grøde*-type som bryter ny jord,» sier Jan Vincents Johannessen, Brulands tidligere sjef. «Han har også et genuint ønske om å hjelpe, hvor enn han er.»

På trekking i Nepal oppdaget Bruland og samboeren at et lokalsamfunn ikke hadde en egnet ambulanse. Da startet de sammen med noen venner en innsamling, og nå kjøper en splitter ny 4WD-ambulanse daglig rundt i fjellene rundt Pokhara.

Listen over arrangementer, symposier, bøker, konserter, oppdagelser og kreasjoner som oppfinneren og entreprenøren står bak er lang. Men sønnen av tidligere kringkastingsorkesterdirigent Sverre Bruland som i sin ungdom vurderte å bli konsertpianist, går rett på, av og til kanskje en tanke taktløs, til tross for sin musikalitet.

«Jeg husker at han kjørte rundt i en svær

firehjulstrekk,» sier Jan Vincents Johannessen. Om morgenen da Johannessen skulle parkere, hendte det at bilen til Bruland allerede sto parkert på tvers over plassen, til tross for at den var tydelig merket «parkering direktør».

«Han trodde vel at jeg ikke var der,» humrer den tidligere direktøren. «Jeg tror ikke han hadde ambisjoner om å ta over noe mer enn parkeringsplassen.»

Børs og katedral

Selv lar Øyvind Bruland seg liksom ikke helt plassere. Men, som han sier, det er mellom barken og veden – der sevjen stiger – at det livgivende skjer.

– Det er så klart ikke helt uproblematisk å være gründer med én fot i forretningslivet og samtidig være forsker, kreftlege og akademiker. Det ligger en spenning der, mellom børs og katedral.

Likevel, forskjellen på «forskeren i elfenbenstårnet» og «venturekapitalisten» er ikke så stor som man skulle tro. – Akademia er også et rotterace. Vi er like grådige, vi, om ikke på penger, så på oppmerksomhet og anerkjennelse.

Han innrømmer at han selv også setter pris på det. – Anerkjennelsen vi har fått internasjonalt rundt Xofigo har vært helt overveldende. Det er klart det er stort.

Men gründerne har også møtt kritikk.

– Mest innad i fagmiljøet her hjemme i Norge.

Det er tydeligvis flere som reagerer på at de har gjort business på forskningsideen sin. – Det finnes to typer mennesker. Du har dem som gir deg en klapp på skulderen og synes dette er stas: «Du skulle egentlig ha tjent mye mer. Stå på!» Og så har man dem som ser ned og bort. Han skulle ønske han hadde tykkere hud, men innrømmer at kritikken til tider har gått inn på ham.

– Det er veldig viktig at universitetssykehusene støtter opp om dem som driver med innovasjon og kommersialisering.

Den tredelingsmodellen som brukes ved Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo i dag, er i prinsippet god, synes Bruland. Dersom en forsker vil kommersialisere en idé, gjøres kommersialiseringsprosessen gjennom selskapet Inven2. Eventuell fortjeneste deles likt mellom fagmiljøet, forskeren og Inven2.

– Vi er nå godt i gang med utprøving i pasienter av en ny medisin mot lymfekreft gjennom et nytt selskap, Nordic Nanovector. Denne gang er Inven2 med på laget.

Kari Tveito
kari.tveito@me.com
Tidsskriftet